

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-058922

(43)Date of publication of application : 14.03.1991

(51)Int.Cl. A61K 31/05

(21)Application number : 02-190911

(71)Applicant : MERRELL DOW PHARMACEUT INC

(22)Date of filing : 20.07.1990

(72)Inventor : ROBINSON KEITH M
MAO SIMON J T
PARKER ROGER A
JACKSON RICHARD L

(30)Priority

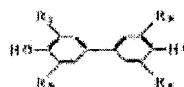
Priority number : 89 385623 Priority date : 26.07.1989 Priority country : US

(54) TREATMENT OF DIABETES MELLITUS WITH BISPHENOL DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a blood glucose-lowering agent for or an agent for treating a patient afflicted with diabetes mellitus that contains a therapeutically effective glucose-lowering amount of 4,4'-bis(2,6-di-tert-butylphneol).

CONSTITUTION: A compound of formula I (R1 to R4 are each a 1-6C alkyl, preferably any of R1 to R4 are tert-butyl) is used as a blood glucose-lowering agent for or an agent for treating a patient afflicted with diabetes mellitus by administering to said patient a therapeutically effective glucose lowering amount of the compound thereby retarding or preventing the diabetes mellitus and the complications with diabetes caused by the hyperlipemia relating to the diabetes. This compound is prepared by reaction between the compounds of formulas II and III and ferricyanide in the presence of an alkaline earth metal base followed by reduction of the resultant 3,3'-5,5'- tetraalkyldiphenquinone with zinc.



I



II



III

⑯ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-58922

⑤Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑬公開 平成3年(1991)3月14日

A 61 K 31/05

ADP

7252-4C

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全7頁)

⑭発明の名称 ビスフェノール誘導体での真性糖尿病処置法

⑰特 願 平2-190911

⑱出 願 平2(1990)7月20日

優先権主張 ⑳1989年7月26日㉑米国(US)㉒385,623

⑳発 明 者 ケイス マクドナルド アメリカ合衆国 45246 オハイオ州 シンシナチ コン
ロビンソン グレス アベニュー 740

㉑発 明 者 シモン ジェン タン アメリカ合衆国 4514 オハイオ州 ラブランド ケント
マオ シ スラン 9373

㉒出 願 人 メレルダウファーマス アメリカ合衆国 45215 オハイオ州 シンシナチ イー
ーティカルズ インコ スト ガルブレイスロード 2110
ーボレーテッド

㉓代 理 人 弁理士 佐々井 弥太郎 外1名

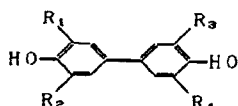
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 ビスフェノール誘導体での真性糖尿病処置法

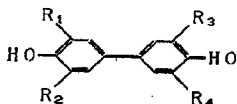
2. 特許請求の範囲

1. 式



〔式中R₁、R₂、R₃及びR₄は各々独立にC₁～C₆アルキル基である〕の化合物の治療上有効なグルコース低下量を含む、真性糖尿病にかかった患者の血液グルコース低下剤。

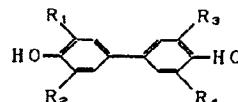
2. 式



〔式中R₁、R₂、R₃及びR₄は各々独立にC₁～C₆アルキル基である〕の化合物の治療上有効なグルコース低下量を含む、真性糖尿病にかかった患者の治療剤。

3. 化合物がビス4,4'-ビス(2,6-ジ第三級フェニル-フェノール)である、特許請求の範囲第1項又は第2項の血液グルコース低下剤又は治療剤。

4. 式



〔式中R₁、R₂、R₃及びR₄は各々独立にC₁～C₆アルキル基である〕の化合物の製法であって、

(a) 式



〔式中R₁、R₂、R₃及びR₄は各々独立にC₁～C₆アルキル基である〕の2,6-ジアルキルフェノールをアルカリ土類金属の塩基の存在下で、フェリシアナイド塩と反応させ、そして

(b) このようにして生成する3,3',5,5'-テトラアルキルジフェノキノンを経有機酸の存在下で亜鉛で還元することからなる方法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は真性糖尿病の処置法に関する。

真性糖尿病は、高血糖を特徴とする炭水化物代謝の障害である。一般に、真性糖尿病と関連する高血糖は絶対的又は相対的なインシュリン不足又はインシュリン耐性又は両方によって起こる。

インシュリンは膵臓のランゲルハンス島のβ細胞によって分泌されるホルモンである。インシュリンはグルコース代謝を調節し、血液から骨格筋、脂肪組織及びその他の組織へのグルコース輸送を促進し、それによってグルコースはエネルギー源として利用されたり、グリコーゲンとして蓄えられたりする。グルカゴンは、膵臓のランゲルハンス島のα細胞によって分泌されるホルモンであり、一般にインシュリン効果に対抗する効果をもっている。

絶対的又は相対的インシュリン不足又はインシュリン耐性又はその両方が存在するような生理学の状態は、真性糖尿病などの疾患をもたらす。膵

臓のβ島細胞が有意量のインシュリンを分泌しないとき、絶対的インシュリン不足が起こる。膵臓で分泌されるインシュリンに対するグルカゴンの比が、通常の被験者に見られるより持続的に高い時は、相対的インシュリン不足が起きる。抗インシュリン受容体抗体の存在、インシュリン受容体やその他の受容体の低減化、又は後受容体の欠陥によってインシュリンの作用が損われる場合に、インシュリン耐性が起こりうる。

真性糖尿病は次のように分類できる。

1. インシュリン依存性の真性糖尿病 (I型糖尿病とも呼ばれるもの)
2. インシュリン非依存性の真性糖尿病 (II型糖尿病とも呼ばれるもの)

インシュリン依存性の真性糖尿病 (IDDM) の患者は、内在的なインシュリン分泌能力をほとんど又はまったくもっていない。これらの患者は極度の高血糖を発現し、ケトン症やケトアシドーシスを生じやすい。インシュリン非依存性の真性糖尿病 (NIDDM) の患者はインシュリンを分泌する能

力を保持している。しかし、このインシュリン分泌は低いレベルにあるか、あるいはグルカゴンのような相殺的なホルモンの過剰分泌によって不均衡になっている。いずれの場合も、相対的なインシュリン不足がある。インシュリン非依存性の患者も高血糖を生ずるが、インシュリン依存性の患者ほどケトン症やケトアシドーシスにはならない。

一般に、真性糖尿病は、膵臓のインシュリンを分泌するβ島細胞の損傷に応じて発現する。この損傷は、β島細胞が自己免疫系によって破壊される場合のような、原発性の真性糖尿病から生ずることがあり、また膵臓病、インシュリン対抗ホルモンの過剰、薬剤で誘発される症状、又は原発性糖尿病以外の遺伝的異常のような、他の原発性疾患に対する二次的な糖尿病応答としても生ずることがある。いずれの場合も、β島細胞は血液からインシュリン感受性組織へ血糖を適切に輸送するのに十分なインシュリンをつくることができない。

従って、真性糖尿病のような病状は、高血糖症 (血液グルコースの異常な高水準)、糖尿 (尿中

へのグルコースの過剰排泄)、及び肝臓でのグリコーゲン水準の低下、並びにその他の代謝的結果をもたらす。病気の代謝的結果のほか、これらの代謝的結果から生ずる幾つかの変性合併症がある。例えば糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、腎障害、アテローム硬化症、心筋障害、皮膚障害、糖尿病性足症候群、及び末梢血管病は、いずれも真性糖尿病と関連し、そこから生ずる合併症である。これらの変性合併症は、この病気の代謝的結果によって起こるものと一般的に考えられる。また、真性糖尿病と関連する高血糖を低下させると、真性糖尿病にかかった患者において、これらの変性合併症が遅延ないし予防されることが、当業者に概して信じられている [ブラウリー (Brownlee) 及びセラミ (Cerami) Annu. Rev. Biochem. 50巻385頁 (1981年) を参照のこと]。更に、重大な高血糖症においては、血糖水準が非常に高くなるため、高張性で非ケトosis性の昏迷が起こりうる。このため、糖尿病患者の血糖水準を低下させると、高血糖症から生ずる高張性で非ケトosis性の昏

睡を予防できる。

アロキサンのような幾つかの薬理学的活性剤は、動物に薬剤で誘発させた糖尿病の症状をつくりだせる。アロキサンやメソキサリルユリアは、膵臓のβ島細胞のインシュリン製造能力を選択的に破壊する。アロキサンの処置された動物は、内在性のインシュリン分泌能力をほとんど又はまったくもたず、インシュリン依存性の真性糖尿病と同様な形で高血糖症を発現する。そのため、アロキサン処置された動物は、人間の真性糖尿病に対する標準的な実験モデルを提供しており、これは当業者に周知で認められている【アール・エッチ・ベル(R.H. Bell)及びアール・ジェイ・ハイ(R.J. Hay), J. Surg. Res. 35巻433-80(1983年)を参照】。このため、アロキサン処置された動物の高血糖症への実験薬剤の影響について、実験的な糖尿病と関連する高血糖症がこれらの薬剤で低下するかどうかを決定するために研究することができる。この実験モデルで肯定的な結果ができれば、真性糖尿病にかかった人間での結果を妥当に予知するもの

する。この用語の範囲内に含まれるものは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル等である。R₁、R₂、R₃、及びR₄がいずれも第三級ブチルの場合の式(1)化合物、すなわち4,4'-ビス(2,6-ジ第三ブチル-フェノール)が、本発明による使用法に好ましい。

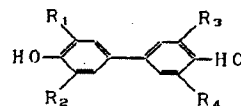
本明細書で使用される用語の「患者」は、原発性又は二次的な症状としての真性糖尿病(インシュリン依存性又は非依存性)にかかった温血動物、又はヒトを含めた哺乳類のことである。真性糖尿病にかかった患者の処置とは、患者の血液グルコース水準の低減化のことである。

真性糖尿病にかかった患者の診断は、十分に当業者の能力と知識の範囲内にある。例えば、正常な水準より高い血漿グルコースと結びついた多飲、多尿、多食、及び体重減少の症状をもつ人々は、一般に真性糖尿病の診断のうちにあると考えられる。この技術に熟練した臨床医は、臨床試験、身体検査、及び病歴/家族歴を用いて、真性糖尿病

となることは、周知であり認められている。

(課題を解決する手段)

本発明は、真性糖尿病にかかった患者の血糖を低下させる方法を提供しており、この方法は式(1)



(式中R₁、R₂、R₃及びR₄は各々独立にC₁~C₆アルキル基である)の化合物の治療上有効なグルコース低下量を上記の患者に投与することを含めてなる。更に本発明は、式(1)化合物の治療上有効なグルコース低下量を上記の患者に投与することを含めてなる、真性糖尿病患者の処置法を提供している。このように、本発明は血液グルコースを低下させることによって、真性糖尿病と関連する高血糖症から生ずる糖尿病の合併症を遅延化ないし予防する手段を提供している。

本明細書で使用される用語の「C₁~C₆アルキル基」は、1-6個の炭素原子でできた直鎖、環式、又は分枝鎖構造の飽和アルキル基を意味し、包含

にかかった患者を容易に確認できる。

式(1)化合物の治療上有効なグルコース(血糖)低下有効量は、1回ないし複数回の投与量で、真性糖尿病にかかった患者の血漿グルコース水準を有意に低下させるのに有効な量である。有効量は慣用的手法を用いて、また類似環境下で得られる結果を観察して、容易に決定できる。有効投与量を決定する上で、患者の体格、年齢及び全般的健康；病気の程度又は進行状態；個々の患者の応答；投与される特定化合物；投与方式；投与される製剤の生物学的利用率特性；選択される最適投与計画；及び同時的薬剤使用-を含めるが、これらに限定されない幾つかの要因が考慮される。

式(1)化合物の血糖低下有効量は、一般に1日当たり体重kg当たり約1 mgないし5 mg/kg/日の範囲にあらう。約1 mg/kgないし約500 mg/kgの一日量が好ましい。

患者を処置するに当たって、式(1)化合物は経口、非経口を含めて、化合物を有効量で生物学的に利用できるようにする任意の形態又は方式で投

与できる。例えば、化合物を経口、皮下、筋肉内、静脈内、皮膚經由、鼻内、直腸經由等で投与できる。経口投与が一般に好ましい。処方剤調製の当業者は、病気の程度やその他の関連状況に応じて、適切な投与形態と方式を容易に選択できる。

本発明化合物類は、式(1)化合物を薬学的に受け入れられる担体又は付形剤と一緒にすることによってつくられる薬学組成物又は薬剤の形で投与でき、それらの割合や性質は選ばれる投与経路と標準的な薬学実施要領によって決まる。

薬学組成物又は薬剤は、製薬技術で周知の方法によって調製される。担体又は付形剤は、活性成分にとってビヒクル又は媒体としての役目をもった固体、半固体、又は液体材料でありうる。適当な担体又は賦形剤はこの技術に周知である。薬学組成物は経口又は非経口使用に適合でき、錠剤、カプセル剤、座薬、溶液、懸濁液等の形で患者に投与できる。

薬学組成物類は、例えば不活性増量剤や食用担体とともに経口投与できる。これらをゼラチンカ

プセルに封入するか、又は錠剤に圧縮できる。経口治療投与のためには、本発明化合物類を付形剤と混和し、錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液、シロップ剤、ウエハース、チューインガム等の形で使用できる。これらの製剤は、少なくとも4%の活性成分を含有すべきであるが、特定形式に応じて量が変わり、単位の重量の4%ないし約70%の間が好都合である。組成物中に存在する活性成分量は、投与に適した単位適量形式が得られる量である。

錠剤、丸薬、カプセル剤、トローチ剤等は以下の助剤の一つ以上を含有できる。微結晶セルローズ、トラガカントゴム又はゼラチンのような結合剤；澱粉や乳糖のような付形剤；アルギニン酸、プリモゲル、コーンスターチ等のような崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムやステロテックスのような潤滑剤；コロイド状二酸化珪素のような滑り剤；及び蔗糖やサッカリンのような甘み剤、又はペバミント、サリチル酸メチル、又はオレンジ風味のような香料も添加できる。適量単位形式がカ

プセルの時は、上のタイプの材料のほか、ポリエチレングリコールや脂肪油のような液体担体を含むことができる。その他の適量単位形式は、適量単位の物理的形式を変えるようなその他種々の材料を、例えば被覆として含有できる。このように、錠剤や丸薬を砂糖、シエラック、その他の腸被覆剤で被覆できる。シロップ剤は活性成分のほか、甘み料として砂糖を含有でき、また防腐剤、染料、及び着色剤と香料を含有できる。これらの種々の組成物の調製に用いられる材料は、薬学的に純粋で、使用量において無毒であるべきである。

非経口投与のためには、本発明化合物類を溶液又は懸濁液に取り入れることができる。これらの製剤は少なくとも0.1%の本発明化合物を含有すべきであるが、その重量の0.1~約50%の範囲にありうる。このような組成物中に存在する活性成分量は、適量を得られる量である。

溶液や懸濁液も、以下の助剤の一つ以上を含有できる。注射用水、食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリ

コール、又は他の合成溶媒のような無菌の増量剤；ベンジルアルコールやメチルパラベンのような抗菌剤；アスコルビン酸や亜硫酸ナトリウムのような酸化防止剤；エチレンジアミン四酢酸のようなキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩又は檸檬酸塩のような緩衝剤、及び塩化ナトリウムやデキストロースのような毒性調整剤。非経口製剤は、ガラスやプラスチックでできたアンプル、使い捨て注射器、又は複数投与量のバイアルに封入できる。

本発明で提供される最終用途への応用で、好ましい式(1)化合物は4,4'-ビス(2,6-ジ第三級ブチル-フェノール)である。4,4'-ビス(2,6-ジ第三級ブチル-フェノール)を含めた本発明の化合物はエス.バーナー[1978年9月19日登録の米国特許4,115,590]によりコレステロール、ホスホリビド及びトリグリセリドを含めた血漿脂質の水準を減少させるのに有効であるものとして開示されている。

4,4'-ビス(2,6-ジ第三級ブチル-フェノール)を含めた本発明の化合物は対応するジフェノキノン中間体の還元等のこの技術で知られ認められた手

順に従って造ることが出来る。例えばカラシュ及びジャシュは還元剤として酢酸中の亜鉛を用いて3,3',5,5'-テトラ-第三級ブチルジフェノキノン(3,3',5,5'-tetra-tert-butyl-diphenylquinone)を4,4'-ビス(2,6-ジ第三級ブチル-フェノール)に還元する方法を記載している[J. Org. Chem. 22, 1439 (1957)]。

3,3',5,5'-テトラアルキルジフェノキノン中間体は、この技術で良く知られ認められている手順によって対応する2,6-ジアルキルフェノールから製造できる。例えばハート及びカシス[J. Amer. Chem. Soc. 73, 3179(1951)]は2,6-ジ第三級ブチル-フェノールの硝酸で触媒した酸化的結合によって3,3',5,5'-テトラ-第三級ブチルジフェノキノンを生じることを記載している。更にバストル[J. Org. Chem. 49, 5260(1984)]は2,6-ジ第三級ブチル-フェノールをTiCl₃の存在下でS₂C₂Cl₂と反応させ、更にこのようにして形成したジスルフィドを塩素(ガス)と反応させ、続いてN,N-ジエチルエタナミンで処理することによってビス(3,5-ジ第三級ブチルフェニル)ジスルフィドの生成

応を受ける。KOHはこの酸化的なカップリング段階に於いて使用するのに好ましい塩基である。「フェリシアナイド塩」という用語は、Na₃Fe(CN)₆、K₃Fe(CN)₆等のフェリシアナイド陰イオン⁻³Fe(CN)₆のアルカリ土類金属塩をさしている。本発明の方法で使用するのに好ましいフェリシアナイド塩はK₃Fe(CN)₆である。一般にフェリシアナイド塩及びアルカリ土類金属塩基は同じ陽イオンを有するように選択される。

フェリシアナイド塩はジアルキルフェノールと少なくとも等モル量で、より好ましくは少なくともジアルキルフェノールの少なくとも2倍モル量で反応混合物中に存在すべきである。最も好ましくは、フェリシアナイド塩はジアルキルフェノールの約2~約3倍モル量で反応混合物中に存在すべきである。更にアルカリ土類金属の塩基は、反応混合物中にジアルキルフェノールの約0.5~約5倍モル量で、そして好ましくはジアルキルフェノールの約2~3倍モル量で存在すべきである。

段階(b)に於いて、段階(a)で形成した3,3',5,

を含む、2,6-ジ第三級ブチル-フェノールから3,3',5,5'-テトラ-第三級ブチルジフェノキノン合成する二段階合成を記載している。

更に本発明は次の段階からなる本発明で有用な化合物を造る新規な方法を提供する。

(a) 式



(式中R₁、R₂、R₃及びR₄は各々独立にC₁~C₆アルキル基である)の化合物をアルカリ土類金属の塩基の存在下で、フェリシアナイド塩と反応させ、そして

(b) このようにして生成する3,3',5,5'-テトラアルキルジフェノキノン(3,3',5,5'-tetraalkyldiphenylquinone)を有機酸の存在下で亜鉛で還元することからなる方法。

段階(a)に於いて、ジアルキルフェノールはKOH、NaOH、K₂CO₃、Na₂CO₃等のアルカリ土類金属の強塩基の存在下でフェリシアナイド塩によって触媒された酸化的なカップリング反

5'-テトラアルキルジフェノキノン(3,3',5,5'-tetraalkyldiphenylquinone)は酢酸等の有機酸の存在下で亜鉛還元によって対応するビスフェノール(3,3',5,5'-bisphenol)に転換される。段階(b)の媒体として、酢酸が好ましい。亜鉛末は少なくとも3,3',5,5'-テトラアルキルジフェノキノンのモルよりも、少なくとも2倍モル過剰、そして好ましくは3~5倍過剰であるべきである。反応は一般に酢酸等の有機酸媒体中で実施される。十分な有機酸が3,3',5,5'-テトラアルキルジフェノキノン(3,3',5,5'-tetraalkyldiphenylquinone)を溶解する為に存在すべきである。

勿論当業者には、本発明の方法によって対称のビスフェノール(式中R₁、R₂、R₃及びR₄が各々同じ基)、及び非対称のビスフェノール(式中R₁、R₂、R₃、R₄が各々同じ基でない)が製造できることが認められるであろう。対称的なビスフェノールが望まれる場合には、単一の2,6-ジアルキルフェノールが出発物質として使用される。非対称ビスフェノールが望まれるときは、適当な2,6-ジアルキルフェノールの等モル混合物が出発物質として使用され、そして望まれる生成物は生

じるビスフェノールの混合物から単離される。本発明の方法の好ましい用途は、4,4'-ビス(2,6-ジ第三級ブチル-フェノール)等の対称的なビスフェノールを造ることである。

〔実施例〕

以下の実施例は、4,4'-ビス(2,6-ジ第三級ブチル-フェノール)の調製と使用を例示したものである。これらの実施例は例示的なものにすぎず、いかなる形においても本発明の範囲を限定する意図のものではない。

実施例1 4,4'-ビス(2,6-ジ第三級ブチルフェノール)の調製

段階(a): 窒素正圧下で、200mlの水中に於いて、フェリシアンカリ[45.3g, 0.138モル]及び水酸化カリウム(8.4g, 0.150モル)の溶液を1/2時間攪拌する。100mlのジエチルエーテル中の2,6-ジ第三級ブチル-フェノール(11.3g, 0.055モル)の溶液を加え、反応混合物を窒素正圧下で5時間攪拌する。混合物を水、ジエチルエーテル、及びテトラヒドロフランで希釈し、有機相を分離する。

有機相を三回水で洗浄し、減圧下で有機溶媒を蒸発させ、3,3',5,5'-テトラ-第三級ブチルジフェノキノン(11.0g)を生じる。

段階(b): 3,3',5,5'-テトラ-第三級ブチルジフェノキノン(11.0g)に200mlの酢酸を加え、溶液を環境温度で攪拌する。溶液に亜鉛末(7.0g)を加え、混合物を攪拌しながら1時間還流に加熱する。混合物を濾過し、沈殿をジエチルエーテルで洗浄する。一緒にした濾液を水で希釈し、有機相を分離する。有機相を三回水で洗浄し飽和NaHCO₃で一回洗浄する。有機相をNa₂SO₄を通じて濾過し、有機溶媒を蒸発させ、表題化合物を生じる(11.3g)。生成物をヘキサンから結晶化させ、生成した表題化合物を生じる(9.8g, 87%総括収率)。明るい黄色の結晶、融点183~84℃がえられた。

実施例2 4,4'-ビス(2,6-ジ第三級ブチルフェノール)のアロキサン処置ラットでの血糖低下効果

同じ様な体重及び年齢のスプラーグ・ドーリー

種の正常な雄ラットを3群の一つに分けて、次のように処置する。

1. 非糖尿病対照群 — 10匹にラット餌を2週間与える。

2. 糖尿病対照群 — 25-30匹にラット餌を2週間与える。

3. ビスフェノール — 25-30匹に、4,4'-ビス(2,6-ジ第三級ブチル-フェノール)、1%(w/w)を含有するラット餌を2週間与える。

2週間の処置の終りに、第2群と第3群の動物に、アロキサン(体重kg当たり40 mg)の1回投与量を静脈内注射によって与え、第1群の動物には食塩水の同様の投与量を与える。動物に引続き、それぞれの群に指示された餌をさらに5日間与える。アロキサン又は食塩水処置から5日めに、尿を4時間集め、グルコースについて分析する。次に動物を一夜絶食させ、メトファン麻酔下の瀉血によって殺す。血漿試料をグルコース、トリグリセリド、及びインシュリンについて分析する。病理学的検査のため、臓器を集める。

第1表に示すこの研究結果は、アロキサンで誘発糖尿病対照群に比べて、明らかに4,4'-ビス(2,6-ジ第三級ブチル-フェノール)での処置が、アロキサン誘発糖尿病(処置群)ラットで血液グルコースを低下させることを示している。

第1表

アロキサン処置ラットにおける4,4'-ビス(2,6-ジ第三級ブチル-フェノール)の効果

| 処置群 | 尿グルコース (mg/4hr) | 血漿グルコース (mg/dl) | トリグリセリド類 (mg/dl) | インシュリン (μ U/ml) |
|---------|--------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|
| 非糖尿病対照 | なし | 128 \pm 11* | 14 \pm 3* | 47 \pm 19* |
| 糖尿病対照 | 1.2 \pm 0.4 | 364 \pm 120 | 140 \pm 140 | 29 \pm 12 |
| ビスフェノール | 0.39 \pm 0.4* | 135 \pm 58* | 17 \pm 9* | 23 \pm 4* |

a 平均値 \pm 標準偏差

* 糖尿病対照と比較して、 $p \leq 0.05$

出願人 メレル グラウ ファーマス—ティカルズ
インコーポレーテッド

代理人 弁理士 佐々井 弥太郎 (外1名)

第1頁の続き

| | | |
|--------|--------------------|--|
| ⑫発 明 者 | ロジャー アラン バ ーカー | アメリカ合衆国 45231 オハイオ州 シンシナチ メド ウ クレストロード 480 |
| ⑫発 明 者 | リチャード リー ジ ヤクソン | アメリカ合衆国 45229 オハイオ州 シンシナチ ロー ズ ヒル アベニュー3950 |